

**Intensität und Dauer der Wirkung
des Phosphorsäureesters S 1752 Bayer
auf frisch eingekapselte Trichinen
bei experimentell infizierten Mäusen**

von

Klaus Rosenberg

1966

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. G. Schoop

INTENSITÄT UND DAUER DER WIRKUNG DES PHOSPHORSÄUREESTERS
S 1752 BAYER AUF FRISCH EINGEKAPSELTE TRICHINEN
BEI EXPERIMENTELL INFIZIERTEN MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Klaus Rosenberger
aus Dresden

Frankfurt am Main 1966

Dekan: Prof.Dr.W.Rotter
Referent: Prof.Dr.G.Schoop
Koreferent: Privatdozent Dr.E.Böhle
Tag der mündlichen Prüfung: 18.Juli 1966



MEINEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung	5
B Trichine und Trichinose	6
I Biologie der Trichine	6
Systematik und Morphologie	6
Entwicklung	6
II Trichinose	9
Übertragung und Verbreitung	9
Prophylaxe	10
Klinik und Pathogenese	12
III Therapie der Trichinose	15
C Eigene Versuche	18
I Material und Technik	18
Versuchstiere, Infektion, Tötung	18
Beschreibung des Präparates	19
Behandlung der Versuchstiere	20
Toxizität, Verträglichkeit	21
II Verträglichkeitsversuch (Prüfung der Verträglichkeit nach unterschiedlicher Kost)	22
III Hauptversuche	24
Versuchsreihe I	24
Wirkung einer 2-maligen Behandlung mit je 4 mg S 1752	
Versuchsreihe I a (Zusatzversuch)	30
Versuchsreihe II	31
Wirkung einer 1-maligen Behandlung mit 4 mg S 1752	
IV Besprechung und Auswertung der Ergebnisse	35
V Zusammenfassung	44
D Literaturangaben	46
Lebenslauf	51

A. EINLEITUNG

Die Therapie der menschlichen Trichinose hatte bisher wenig Erfolg und beschränkte sich im wesentlichen auf symptomatische Maßnahmen. Der Schwerpunkt in der Bekämpfung dieser Krankheit liegt in der Prophylaxe, d.h. in der Fleischschau, durch die die Trichinose heute in Deutschland zu einer seltenen Erkrankung geworden ist. Doch kann in Notzeiten, wie die beiden Weltkriege und die Zeit danach gezeigt haben, der Ausbruch großer Epidemien mit zahlreichen Todesfällen nicht verhindert werden.

Die Möglichkeit einer kausalen Behandlung rückte näher, als SCHOOP und LAMINA 1958 in den systemisch wirkenden Phosphorsäureestern erstmals Präparate fanden, die eine deutliche Wirkung auf alle Entwicklungsstadien der Trichine besaßen. In der Folgezeit wurden mehrere dieser Ester im Tierversuch erprobt, als letztes S 1752 (Bayer), mit dem besonders gute Behandlungserfolge in allen Stadien der Trichinose erzielt wurden.

Herr Professor Schoop stellte mir die Aufgabe, zu untersuchen, wie stark die Wirkung von S 1752 (Bayer) auf frisch eingekapselte Muskeltrichinen bei experimentell infizierten Mäusen ist, wann sie eintritt, wie lange sie anhält und innerhalb welcher Zeit die Resorption der geschädigten Trichinen erfolgt.

Für die freundliche Überlassung des Themas, für Anregungen und Hinweise sage ich Herrn Professor Dr. G. Schoop herzlichen Dank. Ebenso danke ich Herrn Dr. J. Lamina für seine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche und Herrn Dipl.-Mathematiker Saintsche für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

B. TRICHINE UND TRICHINOSE

I. Biologie der Trichine

Systematik und Morphologie

Die Trichine, *Trichinella spiralis*, gehört innerhalb des Tierstammes der Nematoden zur Superfamilie der Strongyloidea und ist einziger Vertreter der Familie Trichinellidae.

Die Trichine ist getrenntgeschlechtlich und vivipar. Das Männchen wird etwa 1,5 mm lang und 0,04 mm breit, das Weibchen 4 mm lang und 0,06 mm breit. Die Größe, besonders die des Weibchens, schwankt beträchtlich bei verschiedenen Wirtstieren.

Der Trichinenkörper verbreitert sich hinter dem fast spitzen Vorderende und wird zum stumpfen Schwanzende hin wieder etwas schmaler. Die farblose chitinöse Haut besitzt leichte ringförmige Auftreibungen.

Die Körperhöhle enthält den Verdauungskanal und die Geschlechtsorgane. Auf den Mund an der Spitze des Kopfendes folgt der cuticulare Oesophagus, der fast die halbe Körperlänge einnimmt. Er ist auf seiner Dorsalseite mit einer Schicht großer Zellen belegt, die die Funktion einer Verdauungsdrüse haben sollen. Der Mitteldarm ist dünnwandig und ampullenartig erweitert, der Enddarm bildet einen mit Cuticula ausgekleideten Muskelschlauch. In die Kloake vor dem endständigen After mündet beim Männchen der Ausführungsgang des Einzelhodens. Der Genitalporus des Weibchens dagegen, aus dem auch die Jungtrichinen austreten, liegt in der vorderen Körperhälfte. Das Weibchen besitzt nur ein Ovar und einen Uterus.

Entwicklung

Die Infektion mit Trichinen erfolgt durch die Aufnahme eingekapselter Larven in trichinenhaltiger Muskulatur.

Der Magensaft löst die Kapsel auf; die Larve hilft unter dem Reiz des sauren Milieus durch eigene Bewegung bei ihrer Befreiung mit. Enthält der Magensaft zu wenig Säure, so können zahlreiche Larven, besonders solche, die in größeren Fleischstückchen liegen, eingekapselt bleiben; sie werden dann unverändert ausgeschieden, denn die alkalischen Verdauungssäfte des Dünndarms und die Dickdarm-

bakterien vermögen die Kapseln nicht zu zerstören. Ob diese Parasiten allerdings noch leben bzw. zu infizieren vermögen, ist eine seit Jahrzehnten umstrittene Frage.

Vom Magen gelangen die Larven in den Dünndarm, wo sie mit Hilfe von Enzymen das Epithel durchdringen und sich in der Tunica propria der Schleimhaut festsetzen. Etwa 24 Stunden nach der Infektion (p.i.) wandern die nun schon geschlechtsreifen *Darmtrichinen* in das Lumen zurück; dabei richten sie schwere Zerstörungen der Schleimhaut an.

Die Begattung erfolgt am 2. Tag p.i. Danach gehen die Männchen bald zugrunde, während die Weibchen, die bis zu 8 Wochen alt werden, wieder in die Schleimhaut eindringen. 4 bis 6 Tage nach der Befruchtung werden die ersten "Jungtrichinen" geboren. Die Ablage erfolgt in Schüben von jeweils 20 bis 100 Larven - die Zahl ist abhängig vom Wirtstier - bis zu einer Gesamtzahl von 1 000 bis 2 000 pro Weibchen.

Die Jungtrichinen sind etwa 100μ lang und 6μ breit. Zahlreiche Granula, in denen man die Anlage des späteren Verdauungs- und Genitaltraktes sehen will, geben dem Körper ein körniges Aussehen.

Über die Lymphsinus des Darmes und den D. thoracicus gelangen die Larven ("*Wandertrichinen*") in den Blutkreislauf. Hier sind sie vom 6. bis zum 24., höchstens bis zum 30. Tag p.i., nachzuweisen. Ab dem 6. Tag, am häufigsten aber um den 14. Tag p.i., verlassen sie die Blutbahn und wandern aktiv in die quergestreifte Muskulatur ein.

Am stärksten besiedelt werden die Muskeln mit der höchsten Kapillardichte, wie Augen-, Kehlkopf-, Interkostalmuskulatur und Zwerchfell.

Das Herz wird trotz seiner intensiven Durchblutung nur sehr selten befallen, was wohl auf die starke Verzweigung der Herzmuskelfasern und auf das dünne Sarkolemm zurückzuführen ist. In der glatten Muskulatur, die kein Sarkolemm besitzt, findet man nie Trichinen. Sie werden nach mißglücktem Ansiedlungsversuch weitergeschwemmt. Das Gleiche gilt auch für alle nichtmuskulären Gewebe.

Durch den hohen Kohlenhydratverbrauch des eingedrungenen Parasiten verarmt die befallene Muskelfaser an Glykogen. Sie verliert ihre Querstreifung, wird hyalin und zerfällt schließlich in basophile Schollen, die nach einigen Tagen resorbiert werden.

Vom Perimysium her entsteht als Reaktionsprodukt des Wirtes eine bindegewebige Kapsel, die je nach Wirtstier etwas verschiedene Form und Größe hat; meist ist sie oval und etwa 0,3 mm lang. Die Kapsel ist in der 4. bis 6. Woche p.i. fertig ausgebildet, sie enthält eine oder mehrere spiralig aufgerollte Trichinen, die inzwischen etwa 1 mm lang geworden sind.

Die Parasitenlarve ist jetzt in das Ruhestadium als "Muskeltrichine" eingetreten. Ihr Stoffwechsel ist sehr gering, eine Weiterentwicklung ist nur in einem neuen Wirt möglich. Schon 16 Tage p.i. sind die ersten Muskeltrichinen wieder invasionsfähig.

An den Kapselpolen kann sich später Fett ablagern, und nach mindestens 6 Monaten beginnt die Kapsel zu verkalken, was aber im allgemeinen nicht zum Absterben der Trichine führt. STANER und HANKES (1955) konnten mittels markiertem Kohlenstoff (C^{14}) nachweisen, daß noch nach 180 Tagen ein aktiver Metabolismus der Trichine durch die Kapsel hindurch besteht. Beim Menschen hat man 30 Jahre, beim Schwein 11 Jahre p.i. invasionsfähige Trichinen gefunden. Andererseits berichtet KEREM (1962), daß bei experimentell infizierten Mäusen die Muskeltrichinen schon innerhalb von 20 Wochen beträchtlich - z. T. bis auf 25 % der Ausgangszahl - vermindert werden, eine Beobachtung, die allerdings noch der Bestätigung bedarf.

Zu bemerken wäre zum Schluß, daß die angegebenen Zahlen die äußeren Grenzen innerhalb der Variationsbreite darstellen. Das Gros der Parasiten macht die Entwicklungsphasen mit nur geringer zeitlicher Varianz durch, eine Tatsache, von der auch das klinische Bild der Trichinose bestimmt wird.

II. Trichinose

Übertragung und Verbreitung

Die Trichine ist ein Parasit mit weltweiter Verbreitung und ausgedehntem Wirtsspektrum. Alle Carnivoren, Suiden und Rodentien können Wirte sein, dagegen spielen Wiederkäuer, Geflügel und Kaltblüter keine Rolle, da in ihnen die Trichinen bald absterben.

Die Infektionsquelle für den Menschen ist in erster Linie das Schwein, der Verzehr von anderen Trichinenträgern hat nur in Notzeiten größere Bedeutung.

Die Epidemiologie der Trichinose sei hier nur für zwei Staaten näher besprochen, aus deren Gegenüberstellung gleichzeitig der Wert einer wirksamen Prophylaxe deutlich wird.

In D e u t s c h l a n d war die Trichinose zur Zeit der Einführung der amtlichen Fleischschau (1877 in Preußen) sehr verbreitet. In den Jahren 1880 bis 1890 wurden insgesamt 6326 Infektionen gemeldet, von denen 5,02 % tödlich verliefen. In bis zu 5,6 % der untersuchten menschlichen Leichen ohne vorhergehende klinische Trichinose (OPALKA, Berlin 1904) wurden Muskeltrichinen gefunden.

Vom Beginn unseres Jahrhunderts an sank die Zahl der Erkrankungen ständig, schnellte aber in beiden Weltkriegen wieder stark in die Höhe. So wurden z.B. zwischen 1939 und 1944 pro Jahr etwa 300 Fälle gemeldet, wobei zahlreiche Infektionen von Wehrmachtsangehörigen, die noch öfter als die Zivilbevölkerung nicht untersuchtes Fleisch verzehrten, nicht mitgezählt wurden. Nur eine Epidemie unter Soldaten in Norwegen mit über 600 Fällen ist näher bekannt geworden.

Die letzte größere Häufung von Trichinose-Erkrankungen war die Epidemie in Meschede i.W. 1950, bei der 436 Personen erkrankten. Seit dieser Zeit sind nur noch wenige Einzelfälle bekannt geworden. Bei einer Untersuchung von 304 Leichen (SCHDOOP 1955) wurden keine Trichinen gefunden; nach diesem Ergebnis kann man erwarten, daß mindestens 98,48 % der deutschen Bevölkerung trichinenfrei sind.

Auch die Zahl der trichinösen Schweine ist seit der Einführung der Fleischbeschau stark zurückgegangen (von 0,61 % im Jahre 1878 auf 0,00026 % im Jahre 1954). Dieser Erfolg beruht hauptsächlich darauf, daß der ursprünglich wichtigste Kreislauf des Parasiten, Ratte-Schwein-Ratte (LEUCKART 1866), durch die sofortige unschädliche Beseitigung aller trichinösen Schweine unterbrochen ist. Der noch vorhandene geringe Befall der Schweine ist nicht mehr auf die Ratte zurückzuführen, sondern auf die Verfütterung von Fuchs- und Dachskadavern (SCHOOP und SCHADE, 1939). Von 847 am Institut für Zoonosenforschung untersuchten Füchsen enthielten 27 (= 3,18 %) Trichinen (SCHOOP 1962). Fuchs, Dachs und Wildschwein bilden heute das Haupt-Trichinenreservoir in Deutschland, das Hausschwein ist nur noch Nebenwirt. Dementsprechend müssen jetzt auch Fuchs- und Dachskerne unschädlich beseitigt werden, und alle zum menschlichen Verzehr bestimmten Carnivoren sind der Fleischbeschau unterworfen.

In den U S A, wo es keine amtliche Fleischbeschau gibt, ist der Trichinenbefall so hoch wie sonst nirgends auf der Welt. Aufgrund von Leichenbefunden hat man errechnet, daß rund 25 Millionen Einwohner (= ca. 16 % der Gesamtbevölkerung) Trichinenträger sind und daß jährlich etwa 16 000 stärkere Infektionen mit klinischen Erscheinungen auftreten müßten. Die tatsächlich diagnostizierte Zahl von Fällen ist allerdings weit geringer.

Die Schweine in den USA sind zu 1 bis 2 % befallen. Der Trichinenkreislauf geht oft von Schwein zu Schwein, da nicht selten die Schweine mit rohem Abfallfleisch ihrer Artgenossen gefüttert werden. Daneben sind aber auch andere stark befallene Tierarten (Hund, Katze, Fuchs, Ratte) als Infektionsquelle für das Schwein anzusehen.

Prophylaxe

Die T r i c h i n e n s c h a u, die 1877 auf Betreiben VIRCHOWS, LEUCKARTS und PAGENSTACHERS in Preußen und 1937 in ganz Deutschland eingeführt wurde, zeigt von allen bisher bekannten prophylaktischen Maßnahmen die größte Wirksamkeit bei verhältnismäßig geringem Aufwand. Ihr Erfolg in Deutschland wurde bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben. Bei dem hier üblichen Verfahren zerschneidet man zwei haselnußgroße Proben aus den Zwerchfellpfeilern in Streifen,

bringt diese auf ein Kompressorium und untersucht unter dem Mikroskop bei etwa 50-facher Vergrößerung oder mit dem Trichinoskop.

Das besonders von amerikanischer Seite propagierte Verfahren der künstlichen Verdauung hat den Nachteil des größeren Zeitbedarfs, der keineswegs durch größere Zuverlässigkeit aufgewogen wird (MANN 1963).

Man kann durch verschiedenartige Behandlung des Fleisches aller geschlachteten Schweine die Trichinen unschädlich machen. Derartige Pläne werden zur Zeit in den USA erwogen.

Die Parasiten werden vernichtet durch
Erhitzen des Fleisches auf 58°C für 30 min;
Einfrieren auf -15°C für 20 Tage;
Austrocknen für 48 Stunden;
Pökeln in 16 %iger Lake für mindestens 20 Tage (Räuchern hat dagegen keinen Einfluß auf die Trichinen).

Alle diese Maßnahmen würden bei den großen Zahlen von Schlacht-tieren einen erheblichen technischen Aufwand erfordern. Auch die Behandlung des Fleisches mit ionisierenden Strahlen tötet die Trichinen zwar ab, die dazu benötigten Dosen sind jedoch sehr hoch (Röntgenstrahlen von 13 000 r oder schnelle Elektronen von 12 500 rad HARTMANN), und der Fleischgeschmack wird verändert.

Hygienisches Maßnahme: Die Infektionskette kann vor dem Schwein unterbrochen werden, wenn das Verfüttern von rohen tierischen Abfällen unterlassen wird. Unschädliche Beseitigung von Fuchs- und Dachskernen sowie Rattenkadavern wirkt der Ausbreitung der Trichinose unter den wildlebenden Tieren entgegen.

Schließlich könnte man durch Immunisierung den Menschen selbst schützen. Eine vollständige, erworbene Immunität von Versuchstieren ist bisher nur durch eine vorhergehende Infektion von mindestens mittlerer Stärke erreicht worden. Nach der Zweitinfektion wird dann auch ein großer Teil der von der ersten Erkrankung stammenden Muskeltrichinen vernichtet. Dieser "parasitenvernichtende Faktor" (ERNST 1957) tritt, wie KEREM zeigte, möglicherweise auch schon nach einmaliger Infektion innerhalb des Infektionsablaufs zutage.

Alle Versuche, auf andere Art eine aktive Immunisierung zu erzielen - z.B. durch Injektion von Trichinensuspensionen, pulverisierten, toten oder durch Bestrahlung sterilisierten Trichinen -, führten bisher nur zu partieller Immunität der Versuchstiere.

Die Dauer der aktiven Immunität ist noch nicht genau bekannt.

Auch Versuche mit passiver Immunisierung hatten kaum Erfolge, es bestand immer nur eine partielle Abwehrkraft gegen bestimmte Stadien des Parasiten, zudem war die Wirkungsdauer der bisher verwandten Immunseren und Gamma-Globuline so gering, daß die passive Immunisierung vorläufig weder in der Prophylaxe noch in der Therapie der Trichinose Erfolg verspricht.

OLIVER-GONZALEZ erzielte bei Ratten seine besten Immunisierungserfolge durch Injektion fertiger Antigen-Antikörperkomplexe, die er durch Inkubation von Trichinen in Immunserum erhielt. Der Komplex soll als neues unabhängiges Antigen wirken und die Antikörperbildung stärker stimulieren als die ursprünglichen Wurm-Antigene.

Klinik und Pathogenese

Entscheidend für die Schwere der Erkrankung ist neben der Infektionsdosis auch Alter, Immunitätslage und Allgemeinzustand des Patienten.

Bei Kindern verläuft die Trichinose meist harmloser trotz verhältnismäßig starken Befalls; dies mag daran liegen, daß der jugendliche Organismus die Parasiten schneller abkapselt (ERNST 1957). Eine stille Feiung durch subklinisch verlaufende Trichinose in der Kindheit ist wohl auch der Grund dafür, daß in den USA trotz 25 Millionen Trichinenträgern nur wenige echte Trichinosefälle auftreten.

Die Infektionsdosis, die zu klinischen Erscheinungen führt, wird unterschiedlich angegeben: 50 bis 75 bzw. mindestens 2 000 Trichinen. Bei massiver Infektion stellen sich nach 1 bis 2 Tagen u n s p e z i f i s c h e B e s c h w e r d e n wie Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, oft auch Diarrhoe, ein. Dazu kommt ebenfalls noch in der ersten Woche - also bevor die Trichinen die Muskulatur besiedelt haben - die charakteristische "M u s k e l l ä h m e", eine muskelkaterähnliche Empfindung.

Etwa 10 Tage p.i., also zur Zeit der hämatogenen Aussaat der Jungtrichinen, findet man die 4 Hauptsymptome der Trichinose vor:

1. F i e b e r; es steigt schnell auf 39 - 40° C und klingt erst nach mehreren Wochen unter Remissionen ab.
2. Ö d e m e treten besonders im Gesicht und an den Augenlidern auf, oft begleitet von schwerer Conjunctivitis.
3. M u s k e l s c h m e r z e n mit Schwellung und Verhärtung; da Kehlkopf-, Kau- und Atemmuskulatur am stärksten befallen werden, sind Sprechen und Schlucken erschwert, der Patient atmet flach.
4. B l u t e o s i n o p h i l i e; die Eosinophilen beginnen etwa am 8. Tag p.i. anzusteigen, erreichen in der 4. Woche ihr Maximum - nicht selten 70 % ! - und bleiben oft 5 Monate lang erhöht. Der Grad der Eosinophilie sagt nichts aus über die Schwere der Erkrankung. Die Gesamtzahl der Leukocyten ist nicht immer erhöht.

Als diagnostische Hilfsmittel dienen d e r d i r e k t e N a c h w e i s des Parasiten, am besten durch Muskelbiopsie ab 4. Woche. Der Nachweis von Darmtrichinen im Stuhl und von Wandertrichinen im Blut ist schwierig und gelingt in der Regel nicht.

S e r o l o g i s c h e M e t h o d e n: Komplementbindungsreaktion, Präcipitation und Intracutantest. Letzterer ist am einfachsten auszuführen - das Antigen ist fertig im Handel, die Quaddel bildet sich schon nach wenigen Minuten -, dabei verhältnismäßig spezifisch und schon ab der 2. Krankheitswoche verwendbar.

Verlauf

Der Höhepunkt der Krankheit liegt in der 4. bis 5. Woche. Die Erholung geht nur sehr langsam voran; die Patienten haben oft noch monate- oder jahrelang rheumatoide Beschwerden und leiden unter ausgesprochener Adynamie.

0 bis 30 % der Fälle verlaufen tödlich.

Bei geringer Infektionsdosis oder sehr guter Abwehrlage fehlen die Anfangsbeschwerden ganz, die Temperatur kann normal bleiben und die ebenfalls viel geringeren Muskelbeschwerden werden als Rheumatismus gedeutet.

Komplikationen

In etwa 1/3 der Fälle treten maculopapulöse Exantheme auf, seltener sind Herpes labialis und Ulcera an Haut und Schleimhäuten. Der vorübergehende Befall des Zentralnervensystems mit Jungtrichinen äußert sich klinisch entweder in Meningismus mit erhöhtem Liquor- druck und Zellvermehrung (10 bis 12 % aller Fälle) oder selten in cerebralen Herdzerstörungen.

Wenn Jungtrichinen in seröse Höhlen oder Gelenke eindringen, können sie Pleuritis, Perikarditis, Arthritis verursachen, am Herzmuskel rufen sie in 59 % aller Fälle (BUGGE 1941) Myocarditis mit Reiz- leitungsstörungen hervor. Die flache Atmung begünstigt die Ent- stehung von Bronchopneumonien.

Biochemische Veränderungen

Ihren anfangs recht hohen Energiebedarf decken die Muskeltrichinen aus dem Glykogen des Muskels durch vorwiegend anaerobe Glykolyse. Die unvollständig abgebauten Endprodukte - im wesentlichen freie Fettsäuren - und die proteolytischen Fermente des Wurmes schädigen den Muskel so stark, daß es zu ausgedehnter Einschmelzung seiner Substanz kommt.

Auch Leber und Niere verarmen an Glykogen, wodurch die Synthese der entgiftenden Glucuronsäure beeinträchtigt wird. Der Harn ent- hält viele Zersetzungs- und Stoffwechselprodukte wie Purinbasen, Kreatinin, Indikan, Milchsäure etc. Die Diazoreaktion ist positiv infolge der gesteigerten Ausscheidung ringförmiger Verbindungen aus der zerfallenden Muskelsubstanz.

Pathogenese

FLURY vertrat die Ansicht, daß alle Symptome der Trichinose durch die Wirkung von toxischen Substanzen zu erklären seien, die aus dem Stoffwechsel der Trichine und aus der von ihr zerstörten Muskulatur stammen sollten.

Eine neuere Auffassung, erstmals von LINNEWEH 1943 vertreten und durch die Erfahrungen mit der Corticoidtherapie gestützt, führt die Erscheinungen der akuten Trichinose auf allergisch-hyperergische Vorgänge zurück. Auch die chronischen rheumatoiden Beschwerden, die nach Abklingen der akuten Phase oft noch monate- bis jahrelang bestehen bleiben, können durch allergisierende, von der Trichine in den Kreislauf abgegebene Stoffe verursacht sein.

III. Therapie der Trichinose

Wird eine Trichineninfektion schon nach einigen Stunden diagnostiziert, was wohl nur während einer Epidemie möglich ist, so können Magenspülungen und starke Laxantien wie Rizinusöl, Glycerin oder Bittersalz einen großen Teil der Würmer austreiben. Auch Alkohol wirkt in den ersten Stunden günstig, wahrscheinlich durch Hemmung der Salzsäureproduktion im Magen.

Haben sich die Trichinen in die Darmwand eingebohrt, so versagen die Laxantien; dagegen brachte im Tierversuch (OLIVER-GONZALEZ und HEWITT) das Piperazinderivat *H e t r a z a n* eine Verminderung des Befalls um 80 % bei Behandlungsbeginn 24 Stunden nach der Infektion. Reines Piperazin hatte eine geringere Wirkung als das Derivat *Hetrazan* (WUNDERLICH). Mit *T h i a b e n d a z o l* konnten SCHOOP und LAMINA sogar völlige Trichinenfreiheit bei Behandlungsbeginn bis 6 Tage p.i. erzielen.

Brachte die Bekämpfung der Darmtrichinen recht gute Erfolge, so erwiesen sich gegen die praktisch wichtigere Wander- und Muskelphase alle Medikamente - auch die oben erwähnten - als nahezu wirkungslos. Von den zahlreichen erprobten Präparaten sei hier nur das *F u a d i n* erwähnt, eine komplexe Antimon-III-Verbindung, der lange Zeit eine trichinozide Wirkung zugeschrieben wurde, die jedoch nicht vorhanden ist.

Heute beschränkt sich die Therapie der menschlichen Trichinose auf symptomatische Maßnahmen: *C o r t i c o i d e* bringen die unspezifischen Anfangsbeschwerden in kurzer Zeit zum Verschwinden und haben auch deutliche Wirkung auf die späteren Erscheinungen. Allerdings muß man wegen der geschwächten körpereigenen Abwehr ein längeres Leben der Darmtrichinen mit erhöhter Gebärleistung und infolgedessen einen stärkeren Muskelbefall in Kauf nehmen. Neben Cortison und seinen Derivaten gibt man Antihistaminica, außerdem Calcium und Vitamin D zur schnelleren Encystierung der Larven, ein allerdings biologisch wenig begründetes Verfahren. *G l u c o s e* i.v. soll die Glykogenverarmung beheben.

Stand der Tierexperimente mit Phosphorsäureestern

SCHOOP und LAMINA begannen 1958 Phosphorsäureester-Präparate mit systemischer Wirkung, die schon seit einiger Zeit gegen Pflanzenschädlinge und Ektoparasiten der Tiere erfolgreich angewandt wurden, im Tierexperiment gegen die Trichinose zu erproben. Es fand sich ein deutlicher Einfluß nicht nur auf die Darmtrichinen, sondern erstmals auch auf die Wander- und Muskelphase des Parasiten.

In der Folgezeit wurde besonders das *T r i c h l o r p h o n* (Neguvon Bayer), der 0,0 Dimethyl-2,2,2-trichlor-oxyäthylphosphorsäureester, für diese Versuche verwandt. Das Präparat ist dank seiner Wasserlöslichkeit gut dosierbar, erreicht seine Höchstkonzentration im Blut nach 3 1/2 Stunden und ist schon nach sechs Stunden zum größten Teil wieder ausgeschieden. Es kann also kaum Kumulierung eintreten, andererseits müssen mehrere Behandlungen in kurzem Abstand aufeinanderfolgen, wenn die Wirkung befriedigend sein soll. GELDBACH berichtet, daß Mäuse, die täglich mit Trichlorphon behandelt worden waren, um 25 % weniger Trichinen enthielten als solche, die die gleiche Gesamtdosis auf die doppelte Zeit verteilt erhalten hatten.

Setzt die Behandlung sofort nach der Infektion ein, so werden alle Trichinen abgetötet bzw. ihre Vermehrung verhindert, und noch bei Behandlungsbeginn am 6. Tag p.i. liegt die Vernichtungsquote um 90 %. Fast ebenso wirksam ist Trichlorphon gegen die Muskeltrichinen: Sie waren nach 12-tägiger Behandlung (ab 25. Tag p.i.) zu über 95 % vernichtet.

Unter Praemedikation der Antidote Atropin und PAM (Bayer) bzw. Toxogonin (Merck) konnten DICKEL bzw. GDYNIA die Dosis von 3 bis 4 mg auf 8 bis 12 mg pro Tag steigern. Jetzt wurden Darmtrichinen bis auf einen minimalen Rest abgetötet, Muskeltrichinen überlebten bei 5-tägiger Behandlung (GDYNIA) zu 2,9 bis 5,2 %, bei 10-tägiger Behandlung (DICKEL) zu 0,2 bis 1,7 %.

Bei allen Versuchen fiel auf, daß die Trichinen im beginnenden Wanderstadium, also um den 11. Tag, am schwersten zu beeinflussen waren. Ohne Antidot konnte nur eine Reduktion von 35 % erreicht werden.

Die Zerstörung der Parasiten durch Trichlorphon setzt, wie GELDBACH zeigte, schon während der Behandlung ein, jedoch erfolgt die Resorption der zerfallenen Trichinen im wesentlichen erst zwischen dem 7. und 12. Tag nach der letzten Behandlung. Um diese Zeit sinkt auch die Zahl der morphologisch nicht geschädigten Trichinen nochmals deutlich ab. Nach dem 12. Tag erfolgt noch eine langsame weitere Abnahme des Befalls, die aber wohl nicht mehr auf das Medikament zurückzuführen ist (KEREM).

Die Invasionsfähigkeit der Überlebenden Trichinen ist in den ersten Tagen stark gehemmt. Die Erholung setzt erst am 7. Tag nach der letzten Behandlung ein, am 16. Tag sind alle noch vorhandenen Trichinen wieder voll vermehrungsfähig.

Die Ergebnisse GELDBACHS sind am Ende dieser Arbeit, im Vergleich zu den eigenen Resultaten, interpretiert und graphisch dargestellt.

Das neuere Präparat S 1752 Bayer, das nicht so schnell ausgeschieden wird wie das wasserlösliche Trichlorphon, brachte durchweg bessere Ergebnisse als die Neguvonbehandlung ohne Antidot (MEILINGER 1964). Noch bei Behandlungsbeginn am 9. Tag p.i. wurde der Trichinenbefall um 91,8 % vermindert. Die Wandertrichinen sprachen auch hier am schlechtesten an, doch lag die Vernichtungsquote immer über 80 %. Muskeltrichinen wurden nach zweimaliger Behandlung, beginnend am 21. bis 31. Tag, zu 98 % bzw. 88,8 % vernichtet. Der letztere Wert dürfte in Wahrheit noch höher liegen, da die betreffenden Mäuse bereits 3 bis 6 Tage nach der zweiten Behandlung getötet wurden; zu diesem Zeitpunkt hatte das Präparat wahrscheinlich noch nicht seine volle Wirkung entfaltet. In der Wirkung von S 1752 zeigten sich nur unbedeutende Unterschiede zwischen peroraler und intraabdominaler Applikation, nur traten bei der Verabreichung per os die Intoxikationserscheinungen etwas früher auf.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun Stärke und Dauer der Wirkung von S 1752 gegen Muskeltrichinen geprüft werden; außerdem wird untersucht, wie schnell die zerstörten Trichinen resorbiert werden. Diese Frage hat große praktische Bedeutung: Wissen wir doch von der Therapie bakterieller Infektionskrankheiten her, daß die Überschwemmung des Organismus mit toxischen Zerfallsprodukten der Erreger ein eigenes schweres Krankheitsbild auslösen kann.

C. EIGENE VERSUCHE

I. Material und Technik

Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse, die zur Zeit der Infektion etwa 4 bis 5 Wochen alt waren und um 23 g wogen. Die Tiere wurden in Gruppen zu je 5 in Glas- und Kunststoffbehältern mit Torfeinstreu gehalten. Als Nahrung erhielten sie Preßfutter, trockenes Brot, ab und zu gepreßten Hafer und Grünfutter. Dem Trinkwasser wurde einmal in der Woche ein Vitamingemisch zugesetzt.

Das Infektionsmaterial lieferte für die zuerst infizierten 100 Mäuse (Versuchsreihe I) eine weiße Ratte, die etwa 5 Monate vorher mit 500 Trichinen infiziert worden war. Die Mäuse der zweiten Versuchsreihe wurden mit Muskulatur zweier Kontrolltiere aus der ersten Versuchsreihe infiziert.

Das trichinöse Fleisch, hauptsächlich Kaumuskulatur und Zwerchfell, wurde entlang der Muskelfaser in schmale Streifen geschnitten, diese wurden auf ein Kompressorium verteilt und zu dünnen Belägen gepreßt. Die Trichinen wurden unter dem Mikroskop ausgezählt, je 100 lieferten die Infektionsdosis für eine Maus.

Da Mäuse trichinöses Fleisch auch nach längerem Hungern nicht freiwillig aufnehmen, wurde ihnen das Infektionsmaterial mit einer gebogenen Pinzette in den Rachen gestopft. Danach mußten sie einige Minuten einzeln beobachtet werden, da sie nicht selten Teile der Portion wieder hervorstülpten. Dieses Verfahren hat sich schon bei früheren Versuchen gut bewährt.

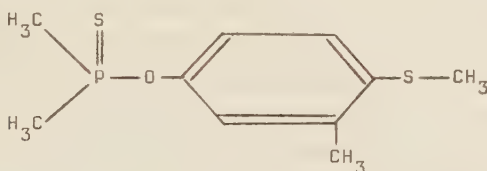
Getötet wurden die Tiere durch Inhalation eines Äther-Chloroformgemisches. Danach wurden sie gewogen und aus der Muskulatur eines Hinterschenkels an drei verschiedenen Stellen je 0,1 g entnommen. Die Trichinen in diesen 0,3 g Fleisch wurden auf die beschriebene Art ausgezählt und das Ergebnis auf 1,0 g umgerechnet.

In der Muskulatur der behandelten Mäuse fanden sich oft sehr viele deutlich geschädigte Trichinen. Die Schädigung wurde vernachlässigt, wenn der Umriß des Parasiten noch klar erkennbar und die Körperstruktur erhalten war; so wurden Trichinen mit Abweichungen von der spiralig aufgerollten Form oder mit stark verdickter Kapselwand

mitgezählt, während solche mit Verklumpungen des Körpers, stark granuliertem Kapselinhalt oder Verlust der Körperstruktur nicht mitgezählt bzw. - in Versuchsreihe II - gesondert gezählt wurden. Diese Trennung ließ sich nach einiger Übung recht gut durchführen, in Zweifelsfällen wurde bei stärkerer Vergrößerung betrachtet.

Beschreibung des Präparates

Bayer S 1752 ist der O,O-Dimethyl-O- 4-(methyl-thio)-m-tolyl - thiophosphorsäureester. Seine Strukturformel lautet:



Es handelt sich um eine braune Flüssigkeit mit dem spezifischen Gewicht 1,245, die fast in allen organischen Lösungsmitteln löslich ist, nicht löslich dagegen in Wasser.

Das Präparat wirkt systemisch, d.h. über die Körpersäfte, und kann darum auch gegen Endoparasiten angewandt werden. So konnten die guten Erfolge gegen die Dasselfliegenlarven des Rindes (98 bis 100-prozentige Vernichtung; G. ROSENBERGER) nur deswegen erzielt werden, weil auch die im Blute kreisenden und im Gewebe befindlichen "Wanderlarven" getötet werden, die mit rein dermal wirkenden Mitteln nicht angreifbar sind. Die Rinder werden im Aufgießverfahren (pour on-Methode) mit 2-prozentiger Formulierung in Öl behandelt. Über die Wirkung bei Trichinose (MEILINGER) s. unter "Therapie der Trichinose".

Durch radioaktive Markierung des Phosphoratoms (p^{32}) konnte der Stoffwechsel des Präparates näher untersucht werden (KNOWLES und ARTHUR; EVERETT): S 1752 wird langsamer resorbiert und auch nicht so schnell wieder ausgeschieden wie Neguvon. Die Höchstkonzentration in Blut und Harn wird 24 Stunden nach der dermalen Behandlung erreicht, sie sinkt dann rasch ab, aber noch bei Abbruch des Versuches nach 14 Tagen waren Spuren des Präparates im Harn nachweisbar. Nur 4 bis 18 % der verabreichten Dosis wurden hydrolysiert, der Rest unver-

ändert ausgeschieden. Bei der Sektion 14 Tage nach der Behandlung fanden sich noch Ablagerungen von S 1752 im Gewebe, besonders in Herz, Leber und Niere.

Diese veränderten Eigenschaften von S 1752 gegenüber Trichlorphon beruhen wahrscheinlich auf seiner Wasserunlöslichkeit. Der lange anhaltende hohe Blutspiegel des Präparates dürfte an der guten antiparasitären Wirkung maßgeblich beteiligt sein.

Behandlung

Die Versuchsmäuse wurden mit einer fertig gelieferten 2-prozentigen Formulierung von S 1752 in Mineralöl behandelt. MEILINGER ermittelte für 25 bis 29 g schwere Mäuse als eben noch verträgliche Dosis bei einmaliger Behandlung 0,4 ml der Formulierung, d.h. 8 mg der wirksamen Substanz. 10 mg wirkten bei 10 von 12 Mäusen tödlich. Als Dosis bei den Hauptversuchen verabreichte MEILINGER bei jeder Behandlung 4 mg der wirksamen Substanz in 0,2 ml. Die Verträglichkeit war nicht abhängig von der Applikationsweise (per os, subcutan, intraabdominal), nur traten bei der Behandlung per os die Vergiftungssymptome etwas schneller auf. Eine Zweitbehandlung nach weniger als 5 Tagen wurde schlecht vertragen.

In Anlehnung an MEILINGER wurde die Dosis für die eigenen Versuche auf 4 mg S 1752, also 0,2 ml der 2-prozentigen Formulierung, festgesetzt. Die Zweitbehandlung (bei der ersten Versuchsreihe) erfolgte am 6. Tag nach der ersten mit der gleichen Dosis. Die Mäuse wurden immer per os behandelt, sie erhielten die Lösung durch eine gebogene, abgesägte Kanüle in die Rachenhöhle gespritzt und wurden danach einige Minuten lang einzeln beobachtet.

Toxizität

Die Phosphorsäure-Insecticide bzw. Parasyticide blockieren den enzymatischen Abbau des Acetylcholins durch reversible oder irreversible Hemmung der Cholinesterase; dadurch kommt es zu einer Überschwemmung des Organismus mit Acetylcholin. Dieses überträgt die Nervenenerregung

- a) von Neuron zu Neuron in allen Ganglien des autonomen Nervensystems
- b) auf alle cholinergisch innervierten Endorgane (glatte Muskulatur, Drüsen, Skelettmuskulatur).

Demnach führt die Vergiftung durch "Anticholinesterasen" im wesentlichen zu einer Erregung des Parasympathicus - mit Bradykardie, Miosis, Erbrechen, Diarrhoe, Bronchokonstriktion etc. - und zu einer Übererregbarkeit der Skelettmuskulatur mit fibrillären Zuckungen, spastischen Kontrakturen.

Daneben bewirkt die Anhäufung von Acetylcholin eine Intoxikation des Zentralnervensystems, die sich je nach dem Grad der Vergiftung in psychomotorischer Unruhe, in Tremor und Ataxie, in Konvulsionen und Bewußtlosigkeit, schließlich in Lähmung von Atem- und Kreislaufzentrum äußert.

Als Antidote gegen die Anticholinesterase-Vergiftung dienen P A M (Pyridin-2-aldoxim-N-methyljodid), welches das blockierte Enzym reaktiviert, und

A t r o p i n, das die Erfolgsorgane gegen Acetylcholin unempfindlich macht. Atropin wirkt in hohen Dosen auch gegen die zentralen Symptome, während PAM die Blut-Hirnschranke nicht passieren kann.

T o x o g o n i n (MERCK) ist ebenso wie PAM ein Pyridinderivat, zeichnet sich aber durch einen schnelleren Wirkungseintritt aus.

D i e T o x i z i t ä t von S 1 7 5 2 für Säuger wurde an Ratten getestet: Die akuten LD_{50} -Werte liegen um 250 mg/kg bei peroraler Verabreichung. Bei zwei Monate dauernder täglicher intraabdominaler Behandlung war die höchste ohne Tod vertragene Dosis 10 mg/kg. Die Formulierung im Mineralöl wurde zur dermalen Behandlung (pour on-Methode) des Dasselarvenbefalls der Rinder

entwickelt. Bei peroraler Verabreichung wirkt möglicherweise auch das Lösungsmittel lokal oder allgemein schädigend.

Die bei den eigenen Experimenten verwandte Dosis von 4 mg entspricht bei einer 22 g schweren Maus etwa 182 mg/kg. Bei dieser Dosis trat unter den 140 Mäusen, die zum Teil sogar zweimal behandelt wurden, kein einziger Todesfall ein. Die Tiere zeigten jedoch ausnahmslos Vergiftungserscheinungen, wenn auch in sehr verschiedenem Ausmaße.

In den ersten Minuten nach der Behandlung waren fast alle Tiere sehr unruhig und beißlustig; nach etwa einer Viertelstunde fanden sich gesträubtes Haarkleid, Muskelzittern, Inappetenz. Der Gang war oft taumelnd und unkoordiniert. Bei etwa 10 Mäusen traten zusätzlich klonische Krämpfe auf, die ohne Pause bis zu zwei Stunden dauerten. Diese meist gutgenährten Tiere wirkten sehr elend, sie lagen völlig apathisch auf der Seite, hatten starke Diarrhoe und Speichelfluß.

Alle geschilderten Symptome klangen nach einigen Stunden wieder ab, nur das gesträubte Haarkleid und eine leichte Inappetenz bestanden noch ein bis zwei Tage, danach unterschieden sich die behandelten Tiere in nichts von den unbehandelten Kontrollen.

Eine Verstärkung der Vergiftungssymptome nach der zweiten Behandlung, die sechs Tage später erfolgte, wurde nicht beobachtet.

II. Verträglichkeitsversuch

Da in den Hauptversuchen freßlustige und kräftige Tiere die schwersten Vergiftungserscheinungen aufwiesen, wurde nachträglich geprüft, ob die Verträglichkeit von S 1752 mit Art und Menge der aufgenommenen Nahrung in einem Zusammenhang steht.

15 Mäuse gleichen Alters wurden in drei gleich große Gruppen aufgeteilt, denen 15 Stunden vor der Behandlung das Futter entzogen wurde. Zwei Stunden vor der Behandlung wurde eine Gruppe mit Brot, die zweite mit Speck gefüttert, die dritte Gruppe blieb nüchtern. Die Behandlung erfolgte peroral mit 4 mg S 1752 wie bei den Hauptversuchen.

Die mit Brot gefütterten Tiere vertrugen die Behandlung am besten: Erst nach etwa einer halben Stunde ging die anfängliche Übererregbarkeit langsam in eine Dämpfung über, doch nur bei zwei Tieren bestand zweitweise ausgeprägtes Muskelzittern.

Die Mäuse, die Speck erhalten hatten, zeigten schon nach etwa zehn Minuten ein auffällig stark gesträubtes Haarkleid, etwas später trat bei vier Tieren starkes Muskelzittern auf, die Bewegungen wurden unkoordiniert. Die Erholung dauerte länger als bei der ersten Gruppe.

Bei den nüchternen Tieren traten die Vergiftungssymptome erst nach knapp einer halben Stunde auf, waren dann aber fast ebenso ausgeprägt wie bei den mit Speck gefütterten, allerdings war das Haarkleid nur wenig gesträubt. Warum diese Gruppe die Behandlung schlechter vertrug als die mit Brot gefütterten Tiere, konnte nicht geklärt werden.

Insgesamt waren die Abweichungen zwischen den drei Gruppen nicht deutlich genug, um die unterschiedliche Toxizität in den Hauptversuchen erklären zu können, insbesondere wenn man bedenkt, daß dort die Ernährungsunterschiede längst nicht so kraß waren; die Art der Nahrung war in den Hauptversuchen ja für alle Mäuse völlig gleich, nur die vor der Behandlung aufgenommene Menge schwankte je nach Freßlust des einzelnen Tieres.

III. Hauptversuche

Versuchsreihe I

Es sollte geprüft werden, wie viele Trichinen durch zweimalige Applikation von S 1752 abgetötet werden und wie lange es dauert, bis die volle Wirkung des Präparates eingetreten ist.

Zu diesem Zwecke wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen (27. bis 30.I.1964) insgesamt 100 Versuchsmäuse mit je 100 Trichinen infiziert. Als Infektionsmaterial diente Kaumuskulatur und Zwerchfell einer Ratte, die etwa fünf Monate vorher infiziert worden war. Der Rattenkadaver wurde während der vier Infektionstage mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet im Kühlschrank aufbewahrt.

Behandelt wurden alle Tiere - außer 20 Mäusen, die als Kontrollen dienten - am gleichen Tag, nämlich zum ersten Mal am 28.II.1964, zum zweiten Mal am 5.III.1964, also sechs Tage später. Die 80 behandelten Mäuse wurden in acht Serien zu je zehn Tieren vom 4. bis 42. Tag nach der zweiten Behandlung getötet; die Zeitabstände zwischen den einzelnen Serien wurden von anfangs drei Tagen bis auf sieben Tage am Ende des Versuchs stetig verlängert.

Beim Auszählen der ersten Serie zeigten sich unerwartet große Unterschiede im Trichinenbefall zwischen den an verschiedenen Tagen infizierten Mäusen, so daß auf eine gemeinsame Auswertung innerhalb der einzelnen Serien verzichtet werden mußte. Der Gesamtbestand der behandelten Tiere wurde also außer in die acht Serien noch in vier Gruppen (entsprechend den vier Infektionstagen) aufgeteilt:

Gruppe A	24 Mäuse	Infektionstag 27.I.	1. Behandlung 31. Tag p.i.
Gruppe B	23 Mäuse	Infektionstag 28.I.	1. Behandlung 30. Tag p.i.
Gruppe C	10 Mäuse	Infektionstag 29.I.	1. Behandlung 29. Tag p.i.
Gruppe D	23 Mäuse	Infektionstag 30.I.	1. Behandlung 28. Tag p.i.

Die Beteiligung dieser Gruppen an den einzelnen Serien konnte (mit Ausnahme der ersten Serie) trotz des unterschiedlichen Umfangs der Gruppen so eingerichtet werden, daß von den zehn Tieren einer jeden Serie

6 aus den Gruppen A + B und
4 aus den Gruppen C + D stammten.

Die 20 unbehandelten Kontrollen waren alle wie Gruppe D am 30.I. infiziert worden. Sie wurden in vier Serien zu je fünf Tieren aufgeteilt, die innerhalb des gleichen Zeitraums wie die behandelten Mäuse, aber in gleichmäßigen Abständen getötet wurden. Die genauen Daten finden sich in Tabelle I.

Die Versuchsergebnisse sind im einzelnen in den folgenden Tabellen dargestellt. Das Gewicht der Mäuse bei der Sektion wird nicht aufgeführt, weil sich keinerlei Beziehung zwischen Gewicht und Trichinenbefall nachweisen ließ.

In Abbildung 1 ist die gesamte Versuchsreihe graphisch dargestellt.

T a b e l l e I

Kontrolltiere der Versuchsreihe I

Infiziert am 30.I.1964 (wie Gruppe D der behandelten Tiere)

Getötet in vier Serien zu je fünf Mäusen:

Serie 1 am 39. Tag p.i. (mit Serie 1 der behandelten Mäuse)

Serie 2 am 52. Tag p.i.

Serie 3 am 65. Tag p.i.

Serie 4 am 77. Tag p.i. (mit Serie 8 der behandelten Mäuse)

Trichinenbefall

(pro Gramm Schenkel-
muskulatur)

	<u>Serie 1</u>	<u>Serie 2</u>	<u>Serie 3</u>	<u>Serie 4</u>
Maus Nr. 1	2563,3	2413,3	2210,0	2403,3
" " 2	2400,0	2043,3	1813,3	2330,0
" " 3	1260,0	1090,0	1633,3	1593,3
" " 4	1116,7	1040,0	1510,0	1510,0
" " 5	603,3	1030,0	963,3	753,3
Mittelwert der einzelnen Serien	1588,7	1523,3	1626,0	1718,0
Mittelwert aller Kontrolltiere	1614,0			

T a b e l l e II

Serie 1 der behandelten Tiere

Infiziert 27. bis 30.I.1964 (gilt auch für alle folgenden Serien)

Behandelt am 28.II. und 5.III.1964 (gilt auch für alle folgenden Serien)

Getötet am 9.III. = 4. Tag nach der zweiten Behandlung
= 39. bis 42. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	986,7	943,3	keine	553,3
der einzelnen	1253,3	146,7	Maus ge-	253,3
Tiere		23,3	tötet	180,0
(pro Gramm				60,0
Schenkelmuskulatur)				43,3
Mittelwerte der	1120,0	371,1		218,6
einzelnen Gruppen				
Mittelwert der	444,3			
Gesamtserie				

T a b e l l e III

Serie 2 der behandelten Tiere

Getötet am 12.III. = 7. Tag nach der zweiten Behandlung
= 42. bis 45. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	1556,7	643,3	243,3	76,7
der einzelnen	1346,7	423,3		46,7
Tiere	936,7	93,3		23,3
(pro Gramm				
Schenkelmuskulatur)				
Mittelwerte der	1280,0	386,6	243,3	48,9
einzelnen Gruppen				
Mittelwert der	538,9			
Gesamtserie				

T a b e l l e IV

Serie 3 der behandelten Tiere

Getötet am 16.III. = 11. Tag nach der zweiten Behandlung
= 46. bis 49. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall der einzelnen Tiere	1146,7 676,7	1296,7 806,7	333,3 76,7	30,0 186,7
(pro Gramm Schenkelmuskulatur)	280,0	310,0		
Mittelwerte der einzelnen Gruppen	701,1	804,4	205,0	108,3
Mittelwert der Gesamtserie	514,2			

T a b e l l e V

Serie 4 der behandelten Tiere

Getötet am 20.III. = 15. Tag nach der zweiten Behandlung
= 50. bis 53. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall der einzelnen Tiere	570,0 396,7	316,7 236,7	156,7	90,0 50,0
(pro Gramm Schenkelmuskulatur)	390,0	106,7		23,3
Mittelwerte der einzelnen Gruppen	452,2	220,0	156,7	54,4
Mittelwert der Gesamtserie	233,6			

T a b e l l e VI

Serie 5 der behandelten Tiere

Getötet am 26.III. = 21. Tag nach der zweiten Behandlung
= 56. bis 59. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	1836,7	76,7	83,3	123,3
der einzelnen	966,7	53,3	53,3	23,3
Tiere				
(pro Gramm	383,3			
Schenkelmuskulatur)	250,0			
Mittelwerte der	859,2	65,0	68,3	73,3
einzelnen Gruppen				
Mittelwert der	385,0			
Gesamtserie				

T a b e l l e VII

Serie 6 der behandelten Tiere

Getötet am 2.IV. = 28. Tag nach der zweiten Behandlung
= 63. bis 66. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	1330,0	673,3	2526,7)*	156,7
der einzelnen	720,0	120,0	363,3	86,7
Tiere				
(pro Gramm	136,7	46,7		
Schenkelmuskulatur)				
Mittelwerte der	728,9	280,0	363,3	121,7
einzelnen Gruppen				
Mittelwert der	403,7			
Gesamtserie				

)* Dieses Ergebnis wurde bei der Errechnung des Mittelwertes nicht berücksichtigt, weil es außerhalb der statistischen Wahrscheinlichkeit lag.

T a b e l l e VIII

Serie 7 der behandelten Tiere

Getötet am 9.IV. = 35. Tag nach der zweiten Behandlung
= 70. bis 73. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	1070,0	786,7	23,3	150,0
der einzelnen				
Tiere	410,0	460,0		46,7
(pro Gramm	276,7	290,0		30,0
Schenkelmuskulatur)				
Mittelwerte der				
einzelnen Gruppen	585,5	512,2	23,3	75,6
Mittelwert der				
Gesamtserie	354,3			

T a b e l l e IX

Serie 8 der behandelten Tiere

Getötet am 16.IV. = 42. Tag nach der zweiten Behandlung
= 77. bis 80. Tag nach der Infektion

Gruppe	A	B	C	D
Trichinenbefall	706,7	346,7	190,0	266,7
der einzelnen				
Tiere	623,3	243,3		120,0
(pro Gramm	50,0	136,7		83,3
Schenkelmuskulatur)				
Mittelwerte der				
einzelnen Gruppen	460,0	242,2	190,0	156,7
Mittelwert der				
Gesamtserie	276,7			

T a b e l l e X

Die Mittelwerte der 4 Gruppen der behandelten Tiere:

- Gruppe A (24 Mäuse) 762,5 Trichinen pro Gramm = 47,2 %
gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen
- Gruppe B (23 Mäuse) 373,0 Trichinen pro Gramm = 33,1 %
gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen
- Gruppe C (9 Mäuse) 169,3 Trichinen pro Gramm = 10,5 %
gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen
- Gruppe D (23 Mäuse) 117,5 Trichinen pro Gramm = 7,2 %
gegenüber dem Mittelwert der Kontrollen

Versuchsreihe I a

Da sich in Versuchsreihe I ein stark unterschiedlicher Trichinenbefall je nach Infektionstag herausgestellt hatte, wurde in einem Zusatzversuch geprüft, ob die Invasionsfähigkeit der Trichinen durch Aufbewahrung des Infektionsmaterials im Kühlschrank beeinträchtigt wird.

18 Mäuse, die aus zwei Würfen stammten, wurden in drei gleich große Serien aufgeteilt, und zwar so, daß der Anteil der beiden Würfe in jeder Serie gleich war.

Das Infektionsmaterial lieferte eine Kontrollmaus der Versuchsreihe I. Sie wurde getötet und unmittelbar danach sechs Portionen zu je 100 Trichinen aus ihrer Muskulatur ausgezählt, mit denen die sechs Mäuse der ersten Serie infiziert wurden. Dann wurde der Kadaver mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet im Kühlschrank aufbewahrt. Die zweite Versuchsserie wurde zwei Tage später, die dritte Serie vier Tage später mit dem gleichen Fleisch infiziert.

Leider konnte die zweite Serie nicht ausgewertet werden, da fünf von den sechs Mäusen aus ungeklärten Gründen vorzeitig starben.

T a b e l l e X I

Versuchsreihe I a

Serie 1

Infektion mit frischem
trichinösem Fleisch
getötet am 32. Tag p.i.

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm
1	2180,0
2	2016,7
3	1990,0
4	1786,7
5	1693,3
6	1623,3
Mittelwert	1915,0

Serie 3

Infektion mit vier Tage lang im
Kühlschrank aufbewahrt^m trichi-
nösem Fleisch
getötet am 32. Tag p.i.

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm
1	2420,0
2	1360,0
3	1296,7
4	1270,0
5	786,7
6	730,0
Mittelwert	1310,5 = 68,4 % gegenüber Serie 1

Um festzustellen, ob der Unterschied im Befall der beiden Serien signifikant ist, wurde das Ergebnis nach dem WELCH-Test (s. bei "Besprechung der Ergebnisse") statistisch ausgewertet.

Ergebnis: Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 6 % ist der Unterschied signifikant, und zwar ist der Trichinenbefall der Serie 3 gegenüber Serie 1 um 35,44 % (0,82 % bis 57,97 %) vermindert.

Versuchsreihe II

In dieser Versuchsreihe sollte festgestellt werden, wann die Wirkung des Präparates einsetzt und wann die zerstörten Trichinen resorbiert werden.

Um einen klaren Überblick, besonders über die ersten Tage nach der Behandlung, zu erhalten, wurden die Mäuse nur einmal behandelt.

Die 75 Mäuse der Versuchsreihe wurden am 10.III.1964 mit je 100 Trichinen von zwei Kontrollmäusen der ersten Versuchsreihe infiziert. 60 Mäuse wurden am 12.IV., also am 33. Tag p.i., mit 4 mg S 1752 per os behandelt, die restlichen 15 Tiere blieben unbehandelt und dienten als Kontrollen. Die behandelten Tiere wurden in Serien zu je 10 vom 2. bis 21. Tag nach der Behandlung getötet.

Geschädigte Trichinen wurden gesondert gezählt. Die Merkmale geschädigter Trichinen sind im Abschnitt "Material und Technik" beschrieben.

Die 15 Kontrollen wurden in 3 Serien zu je 5 Tieren aufgeteilt, die wie folgt getötet wurden:

Serie 1 am 35. Tag p.i. (mit Serie 1 der behandelten Tiere)

Serie 2 am 44. Tag p.i. (mit Serie 4 der behandelten Tiere)

Serie 3 am 54. Tag p.i. (mit Serie 6 der behandelten Tiere)

Eine graphische Darstellung der gesamten Versuchsreihe findet sich in Abb. 3 auf Seite 43.

T a b e l l e XII

Kontrollen der zweiten Versuchsreihe

	Serie 1 (getötet 35. Tag p.i.)	Serie 2 (getötet 44. Tag p.i.)	Serie 3 (getötet 54. Tag p.i.)
Maus Nr. 1	3243,3	3323,3	2610,0
" " 2	2270,0	2983,3	2333,3
" " 3	2223,3	1523,3	1780,0
" " 4	1863,3	1403,3	1450,0
" " 5	<u>1043,3</u>	<u>1333,3</u>	<u>1330,0</u>
Mittelwert	2128,7	2113,3	1900,6

T a b e l l e XIII

Serie 1 der behandelten Tiere
getötet am 2. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	2703,3	716,7
2	2103,3	210,0
3	2070,0	1110,0
4	1606,7	613,3
5	850,0	1356,7
6	733,3	936,7
7	730,0	1703,3
8	616,7	1593,3
9	580,0	1373,3
10	<u>553,3</u>	<u>1290,0</u>
Mittelwert	1254,6	1090,3

T a b e l l e XIV

Serie 2 der behandelten Tiere
getötet am 4. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	3710,0	666,7
2	1720,0	983,3
3	1516,7	1526,7
4	1500,0	3000,0
5	1010,0	803,3
6	713,3	1220,0
7	636,7	926,7
8	590,0	983,3
9	113,3	376,7
10	<u>100,0</u>	<u>340,0</u>
Mittelwert	1161,0	1082,7

T a b e l l e X V

Serie 3 der behandelten Tiere
getötet am 7. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	2926,7	513,3
2	2280,0	336,7
3	1993,3	533,3
4	1530,0	326,7
5	853,3	236,7
6	830,0	373,3
7	813,3	350,0
8	566,7	806,7
9	393,3	890,0
10	86,7	436,7
Mittelwert	1227,3	480,3

T a b e l l e X V I

Serie 4 der behandelten Tiere
getötet am 11. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	2480,0	526,7
2	1956,7	126,7
3	783,3	483,3
4	423,3	823,3
5	356,7	233,3
6	253,3	80,0
7	186,7	176,7
8	133,3	176,7
9	83,3	70,0
10	36,7	6,7
Mittelwert	669,3	270,3

T a b e l l e X V I I

Serie 5 der behandelten Tiere
getötet am 15. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	2056,7	90,0
2	840,0	13,3
3	803,3	36,7
4	626,7	43,3
5	456,7	23,3
6	376,7	63,3
7	366,7	30,0
8	270,0	26,7
9	176,7	133,3
10	13,3	6,7
Mittelwert	598,6	46,7

T a b e l l e X V I I I

Serie 6 der behandelten Tiere
getötet am 21. Tag n. Behandlung

Maus Nr.	Trichinen pro Gramm	
	intakte	geschädigte
1	2160,0	13,3
2	1326,7	6,7
3	890,0	16,7
4	730,0	16,7
5	560,0	10,0
6	506,7	10,0
7	336,7	6,7
8	253,3	3,3
9	183,3	0,0
10	160,0	23,3
Mittelwert	710,7	12,7

Der Mittelwert der letzten drei Serien beträgt 659,5 Trichinen pro Gramm, der Mittelwert der beiden letzten Kontrollserien 2007,0 Trichinen pro Gramm. Der Trichinenbefall bei den behandelten Tieren hat also im Durchschnitt um 67,1 % abgenommen.

Auf die übrigen Serien wird später eingegangen.

IV. Besprechung und Auswertung der Ergebnisse

Versuchsreihe I und I a

Durch zweimalige Behandlung mit 4 mg S 1752 Bayer erzielte MEILINGER eine Reduktion der Muskeltrichinen von etwa 90 %. Er tötete seine Versuchstiere zum Teil bereits drei bis sechs Tage nach der zweiten Behandlung. In meinen eigenen Versuchen sollte nun geprüft werden, ob die Wirkung des Präparates entsprechend seiner verhältnismäßig langsamen Ausscheidung länger anhält, d.h., ob die Parasiten innerhalb einiger Wochen noch weiter vermindert werden. Hierbei müßte allerdings die von KEREM beobachtete Abnahme der Trichinen, die auch ohne jede Behandlung erfolgt, berücksichtigt werden, sofern sie allgemein gültig ist.

Versuchsreihe I umfaßte 100 Mäuse, von denen 80 vier bis fünf Wochen nach der Infektion zweimal behandelt und danach in langsam sich vergrößernden Zeitabständen bis sechs Wochen nach der zweiten Behandlung in acht Serien zu je zehn Tieren getötet wurden. Die restlichen 20 Mäuse dienten als Kontrollen und wurden innerhalb der gleichen Zeit wie die behandelten Tiere in vier Serien zu je fünf Mäusen getötet.

Da die Versuchstiere an vier aufeinanderfolgenden Tagen infiziert, jedoch alle am gleichen Tage behandelt wurden, ergab sich ein unterschiedlicher Zeitabstand zwischen Infektion und Behandlung: Die zuerst infizierten Tiere (Gruppe A) wurden am 32. Tag p.i., die zuletzt infizierten (Gruppe D) am 29. Tag p.i. zum ersten Mal behandelt. Die zweite Behandlung erfolgte jeweils sechs Tage später. Die Kontrolltiere wurden am gleichen Tag wie Gruppe D infiziert.

Ursprünglich war geplant, die Auszählungsergebnisse aller Mäuse einer Serie unabhängig vom Infektionstag gemeinsam auszuwerten und die zu erwartenden geringfügigen Unterschiede im Behandlungserfolg bei den vier Gruppen als Nebenfund zu beschreiben. Es ergaben sich jedoch bei der Auszählung der ersten Versuchsserie derartig auffällige Unterschiede im Trichinenbefall zwischen den Mäusen der vier Infektionstage, daß die vier Gruppen innerhalb einer jeden Serie gesondert ausgewertet werden mußten.

Die Gründe für den unterschiedlichen Befall der einzelnen Gruppen wurden nur zum Teil gefunden:

Nahrung und Haltung, Infektions- und Behandlungsdosis waren für alle Tiere gleich, und auch das Sektionsgewicht zeigte keine auffälligen Unterschiede.

Der unterschiedliche Abstand zwischen Infektion und Behandlung hat sicher keine große Bedeutung. Bei MEILINGER differierte der Trichinenbefall zwischen den am 29. und 31. Tag p.i. erstmalig behandelten Tieren um etwa 3 %.

Alle vier Gruppen wurden mit Muskulatur der gleichen Ratte infiziert, deren Kadaver nach der Infektion von Gruppe A mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet im Kühlschrank aufbewahrt wurde. Durch die niedrige Temperatur könnte die Invasionsfähigkeit der Trichinen beeinträchtigt worden sein, und zwar am stärksten bei den zuletzt infizierten Tieren, d.h. bei Gruppe D und bei den Kontrollen. In einem Zusatzversuch (Versuchsreihe I a) zeigte sich nach viertägiger Lagerung des Infektionsmaterials im Kühlschrank eine statistisch signifikante Verminderung der Infektionsstärke: Sie betrug nur 64,6 % gegenüber den Kontrollen, die mit frischem Material infiziert worden waren.

Nach diesem Resultat konnte berechnet werden, daß die Kontrolltiere im Durchschnitt statt 1614 etwa 2500 Trichinen pro Gramm Muskulatur enthalten hätten, wenn sie wie Gruppe A mit frischen Parasiten infiziert worden wären. Der Gesamtdurchschnitt der Gruppe A von 762,5 Trichinen pro Gramm würde dann einer Verminderung von 69,5 % entsprechen gegenüber durchschnittlich 92,7 % bei Gruppe D. Selbst der niedrigste Serienmittelwert der Gruppe A (452,2 Trichinen pro Gramm) bedeutet nur eine Verminderung um etwa 82 %. Das heißt also, daß das Präparat bei Gruppe A (und auch bei den Gruppen B und C) weniger wirksam war als bei Gruppe D. Nun bleibt die Frage, ob die geringe Wirkung bei Gruppe A oder die bessere bei Gruppe D als das echte Behandlungsergebnis zu gelten hat.

Es wäre vorstellbar, daß die Trichinen durch die Lagerung im Kühlschrank nicht nur in ihrer Invasionsfähigkeit beeinträchtigt, sondern auch in ihrer Resistenz gegenüber dem Präparat geschwächt wurden.

Dann müßte man die Werte der Gruppe A, die ja mit frischer Muskulatur infiziert wurde, als echtes Behandlungsergebnis betrachten und die stärkere Wirkung des Präparates bei den anderen Gruppen auf die verminderte Resistenz zurückführen. Allerdings müßte sich diese auf die Nachkommenschaft übertragen haben, denn die im Kühlschrank geschädigten Trichinen sind ja nicht mehr die gleichen wie die in der Muskulatur eingekapselten. Außerdem ist bei Gruppe A das Behandlungsergebnis, auch wenn man es auf einen erhöhten Kontrollwert bezieht, schlechter als in Versuchsreihe II, die nur einmal behandelt wurde. Auch die Übereinstimmung der Ergebnisse MEILINGERS mit denen der Gruppe D spricht gegen den dargestellten Gedankengang.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Trichinenverminderung von durchschnittlich 92,7 % gegenüber den Kontrollen bei Gruppe D höchstwahrscheinlich das echte Behandlungsergebnis darstellt, während das schlechtere Resultat bei den anderen Gruppen sich nur zum Teil auf den längeren zeitlichen Abstand zwischen Infektion und Behandlung sowie auf die Schädigung der infizierenden Parasiten durch Aufbewahrung im Kühlschrank zurückführen läßt. Es müssen weitere unbekannte Faktoren eine wesentliche Rolle spielen.

Die volle Wirkung des Präparates ist bei Gruppe D spätestens am 7. Tag nach der zweiten Behandlung eingetreten, danach schwankt die Infektionsstärke nur noch unwesentlich (s. Abb. 1). Bei den drei übrigen Gruppen scheint die Wirkung verzögert einzusetzen (s. Abb. 2).

Statistische Auswertung des Versuchsergebnisses:

Es sollte untersucht werden, wie groß der Unterschied im Trichinenbefall zwischen den behandelten Tieren der Gruppe D und den Kontrollen ist.

Die Logarithmen der Trichinenzahlen sind annähernd normal verteilt. Es wird die Lösung von WELCH für das FISHER-BEHRENS-PROBLEM angewandt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 5 %.

Es konnten nur Tiere miteinander verglichen werden, die am gleichen Tage getötet worden waren, d.h. hier die erste und die letzte Serie der behandelten Tiere mit den am gleichen Tage getöteten Kontrollen. Das Ergebnis gilt also nur für den betreffenden Tag und nicht für die gesamte Versuchsreihe.

Ergebnisse: Die am 4. Tag nach der zweiten Behandlung getöteten Mäuse weisen gegenüber den am gleichen Tag getöteten Kontrolltieren eine Vernichtungsquote von 89,54 % (50,22 % bis 97,81 %) auf.

Am 42. Tag nach der zweiten Behandlung waren gegenüber den entsprechenden Kontrollen 91,27 % (73,34 % bis 97,25 %) der Trichinen zugrunde gegangen.

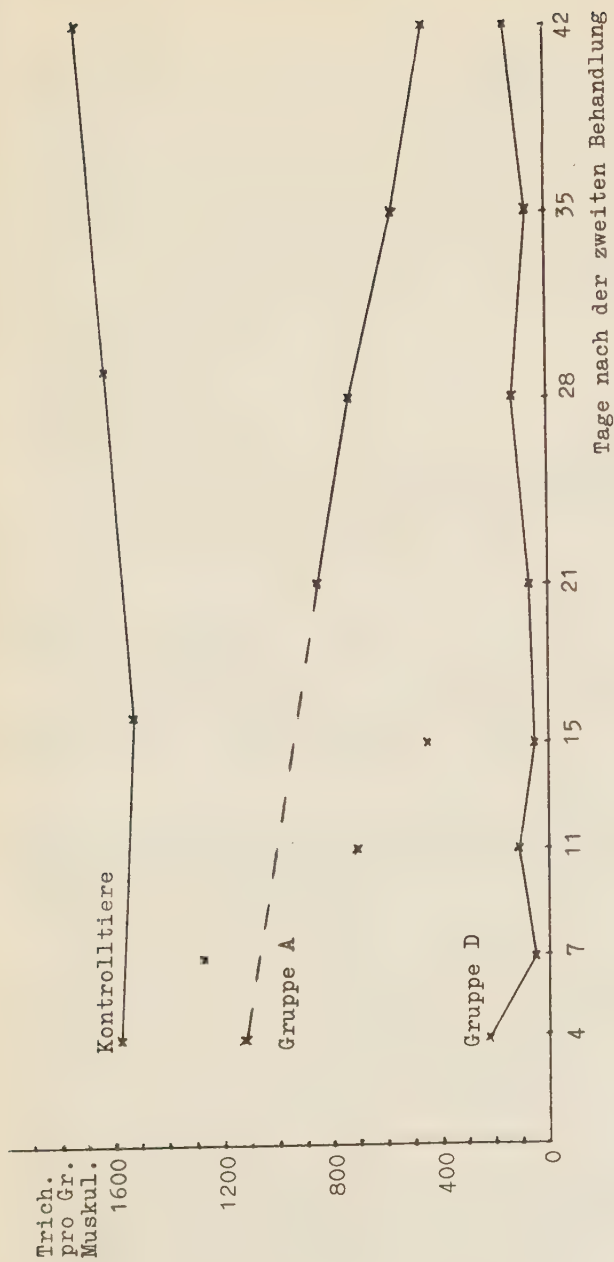


Abb. 1 Übersicht der Ergebnisse der Versuchsreihe I

Der Übersichtlichkeit wegen sind nur die Werte der Kontrollen und der Gruppen A und D eingetragen. Diese beiden Gruppen bilden die Extremwerte, die von den nicht eingezeichneten Gruppen B und C nur selten über- bzw. unterschritten werden.

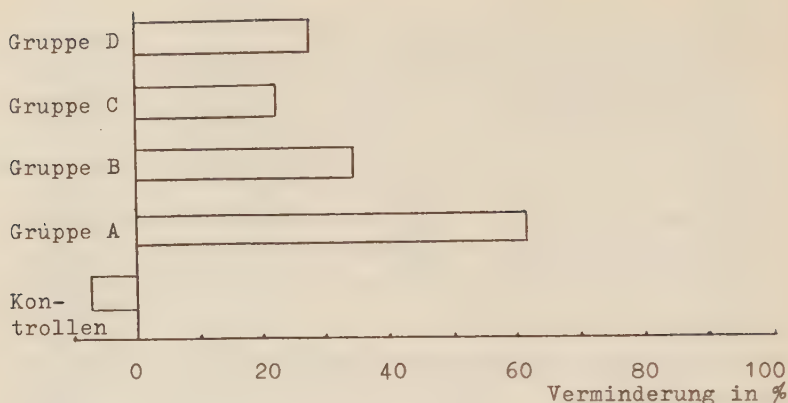


Abb. 2 Prozentuale Verminderung des Trichinenbefalls zwischen der 6. und 12. Woche p.i., d.h. zwischen der ersten und letzten Versuchsserie der Versuchsreihe I

Der durchschnittliche Befall der jeweiligen Gruppe in der 6. Woche, d.h. in Serie 1, wurde als 100-Prozentwert angenommen. Bestand die erste Serie aus zu wenigen Tieren (Gruppe A und C), so wurde der Mittelwert der beiden ersten Serien als Ausgangswert gewählt. Die Säulen der Abbildung zeigen die prozentuale Verminderung des Befalls der letzten Serie gegenüber dem Ausgangswert.

Die Kontrollgruppe zeigt am Ende des Versuches einen etwas höheren Parasitenbefall als zu Beginn. Der höhere Wert liegt innerhalb der statistischen Streubreite; wichtig erscheint aber, daß in der Beobachtungszeit eine Abnahme der Befallstärke, wie sie nach den Versuchen von KEREM zu erwarten gewesen wäre, nicht erkennbar ist.

Bei den behandelten Tieren ist eine deutliche Abstufung von Gruppe A mit einer Verminderung von über 60 % bis Gruppe D mit 28 % zu erkennen. Die Verminderung bei Gruppe D dauert nur bis zum 7. Tag nach der zweiten Behandlung, d.h. bis zur Serie 2; danach bleibt in dieser Gruppe die Befallstärke konstant. Die scheinbar geringere Abnahme bei Gruppe C ist dadurch zu erklären, daß bei Serie 1 (am 4. Tag) keine Maus dieser Gruppe getötet wurde, so daß die hier wohl ebenfalls vorhandene Verminderung zwischen dem 4. und dem 7. Tag nicht zum Ausdruck kommt.

Man muß hier also einen Faktor annehmen, der eine nachträgliche Vernichtung der Trichinellen bewirkt und der in den einzelnen

Versuchsgruppen eine unterschiedliche Größe hat. Da die vier Gruppen der behandelten Tiere sich durch die Ausgangszahlen der vorhandenen Parasiten unterscheiden, wäre es denkbar, daß bei einem geringen Trichinenbefall die Wirkung des Präparates rascher eintritt und auch früher abgeschlossen ist als bei starkem Befall. Möglicherweise ist der Wirtsorganismus bei geringer Befallstärke eher in der Lage, die durch das Präparat geschädigten Parasiten zu beseitigen. Diese Annahme ist zunächst jedoch nur als Hypothese zu betrachten, deren Nachprüfung noch erfolgen müßte.

Versuchsreihe II (s. Abb. 3)

Hier wurde an 60 Mäusen die Wirkung von S 1752 nach einmaliger peroraler Behandlung geprüft. Da außerdem die sichtbar geschädigten Trichinen gesondert mitgezählt wurden (gestrichelte Linie in Abb. 3), konnte auch deren Resorption untersucht werden.

Wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, sind schon am 2. Tag nach der Behandlung über 40 % der Trichinen sichtbar geschädigt. Bis zum 4. Tag nach der Behandlung tritt keine deutliche Veränderung ein, erst danach setzt die Resorption der geschädigten bzw. abgestorbenen Parasiten ein, die am 15. Tag im wesentlichen abgeschlossen ist. Das Ergebnis vom 21. Tag nach der Behandlung bestätigt diese Beobachtung.

Von den zunächst anscheinend intakten Trichinellen, deren Zahl bis zum 7. Tag nach der Behandlung annähernd gleich bleibt, wird ein nicht unerheblicher Prozentsatz zwischen dem 7. und 11. Tag abgetötet und resorbiert.

Der Trichinenbefall der drei letzten Serien (11., 15. und 21. Tag nach der Behandlung) beträgt durchschnittlich 32,9 % gegenüber dem Mittelwert der beiden letzten Kontrollserien. Hierbei wurden geschädigte Parasiten nicht mitberücksichtigt.

Die statistische Auswertung dieser Versuchsreihe nach dem WELCH-Test (s. Besprechung der Versuchsreihe I) ergab

am 11. Tag nach der Behandlung eine Vernichtungsquote von 83,62 % (54,94 % bis 94,06 %) gegenüber den am gleichen Tag getöteten Kontrollen; am 21. Tag waren 72,94 % (34,43 % bis 88,0 %) der Trichinen vernichtet.

Abb. 4 zeigt die Behandlungsergebnisse GELDBACHS nach intraabdominaler Injektion von insgesamt 30 mg Trichlorphon. Jede Serie umfaßt 5 Mäuse.

Auch hier werden 7 Tage nach der letzten Behandlung die nicht geschädigten Trichinen noch deutlich vermindert; nach dem 12. Tag findet keine weitere Abnahme des Befalls statt. Der Mittelwert der drei letzten Serien (448,3 Trichinen pro Gramm) stellt eine Verminderung von 76,3 % gegenüber den Kontrollen dar. Dieses Ergebnis ist also trotz der hohen Gesamtdosis GELDBACHS nur um 9,2 % besser als das der eigenen Versuchsreihe II. Die Resorption der geschädigten Trichinen geht nach der Trichlorphonbehandlung anfangs recht langsam vonstatten, erst nach dem 7. Tag setzt sie verstärkt ein und ist nach dem 12. Tag praktisch abgeschlossen.

Nach Behandlung mit S 1752 wird, wie oben beschrieben, die Zahl der intakten Trichinen anfangs (bis zum 2. Tag) schnell, danach (bis zum 11. Tag) langsamer vermindert. Diese langsame Phase kann entweder noch auf einer direkten Einwirkung des Präparates beruhen (der Blutspiegel beträgt nach vier Tagen immerhin noch ein Fünftel der nach einem Tag erreichten Maximalkonzentration!) oder aber auf einem verspäteten Absterben von weniger stark geschädigten Trichinen. Wahrscheinlich kombinieren sich beide Faktoren.

Bei GELDBACH hingegen kann die langsame Verminderung bis zum 12. Tag nicht mehr auf eine direkte Einwirkung des Präparates zurückgeführt werden, da dieses bereits nach einigen Stunden vollständig ausgeschieden ist. Es kommt hier also nur ein langsames Absterben infolge der durch tägliche Trichlorphonbehandlung unterhaltenen Schädigung der Parasiten in Frage.

Die relativ viel stärkere Wirkung von S 1752 gegenüber Trichlorphon kann sowohl durch den länger anhaltenden hohen Blutspiegel als auch durch einen stärkeren trichinoziden Effekt verursacht sein.

Hier sei daran erinnert, daß bei Gruppe D der Versuchsreihe I, die eine Vernichtungsquote von 92,7 % aufwies, spätestens am 7. Tag nach der zweiten Behandlung die volle Wirkung des Präparates vorhanden war und keine weitere Verminderung des Befalls innerhalb der Beobachtungszeit eintrat, im Gegensatz zu den anderen Gruppen der Versuchsreihe I und der hier beschriebenen Versuchsreihe II, die eine geringere Gesamtwirkung bei langsamerer Entfaltung der vollen Wirkung aufwiesen.

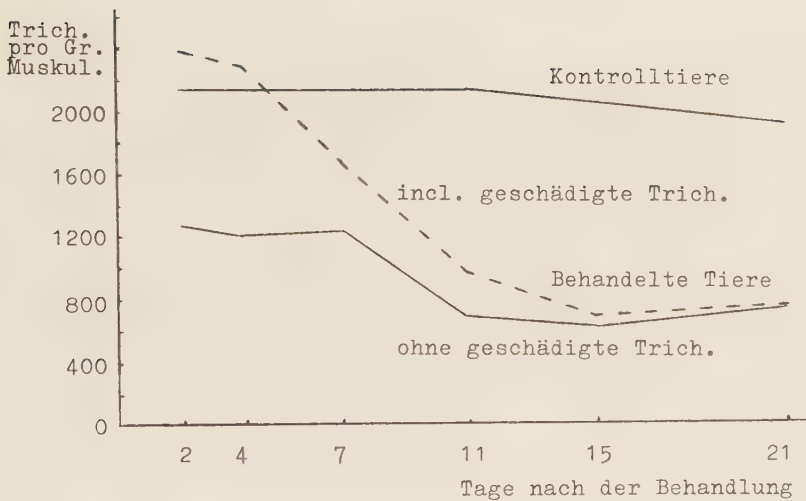


Abb. 3 Versuchsreihe II:

Wirkung einer einmaligen Behandlung mit 4 mg
S 1752

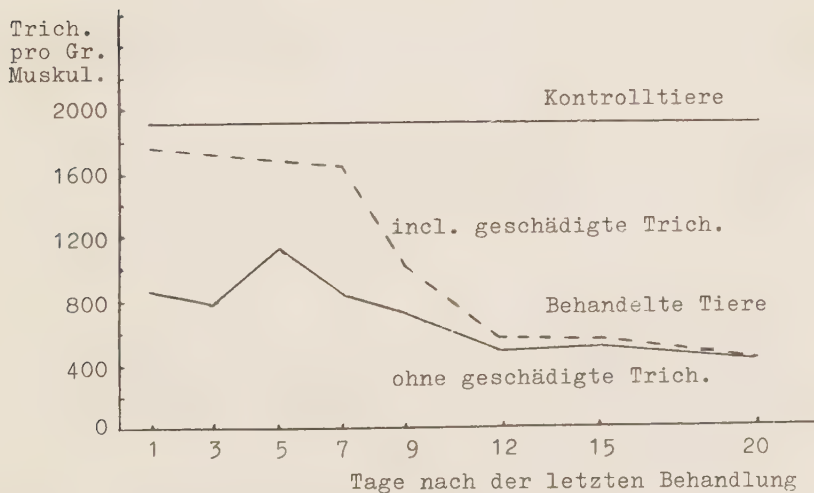


Abb. 4 GELDBACHS Versuchsreihen II und III:

Wirkung einer Behandlung mit 10 mal 3 mg
Trichlorophon (vom 40. bis 49. Tag p.i.)

V. Zusammenfassung

1. Nach viertägiger Lagerung trichinenhaltiger Muskulatur im Kühlschrank war die Invasionsfähigkeit der darin enthaltenen Trichinen signifikant um 35 % (0,82 % bis 57,97 %) vermindert, ohne daß eine Schädigung der Parasiten im Mikroskop sichtbar war.
2. Die Verträglichkeit von S 1752 war nicht besonders gut, alle 140 behandelten Mäuse zeigten nach Behandlung mit 4 mg des Präparates per os Vergiftungssymptome, es trat jedoch kein Todesfall ein. Besonders gut genährte Tiere vertrugen die Behandlung meist am schlechtesten. Nach Fütterung von Speck waren die Vergiftungserscheinungen ausgeprägter als bei nüchternen Tieren, doch ist der Nahrungsfaktor wohl nicht wesentlich an der unterschiedlichen Verträglichkeit beteiligt.
3. Wirkung einer Behandlung mit 2 mal 4 mg S 1752 per os ab dem 29. Tag nach der Infektion: Schon am 4. Tag nach der zweiten Behandlung waren nach statistischer Berechnung 89,54 % der Trichinen gegenüber den am gleichen Tag getöteten unbehandelten Kontrolltieren abgestorben. Der Befall der behandelten Tiere blieb dann über die ganze Beobachtungszeit (knapp sechs Wochen) praktisch unverändert. Er betrug im Mittel 7,3 % gegenüber dem Mittelwert aller Kontrollen.
4. Bedeutung des "parasitenvernichtenden Faktors": Weder Kontrollen noch behandelte Tiere ließen die Wirkung eines parasitenvernichtenden Faktors im Sinne KEREMS erkennen. Allerdings war die Beobachtungszeit zu kurz und die Zahl der Versuchstiere zu gering, um eine endgültige Aussage über die Existenz eines solchen Faktors machen zu können.
5. Wirkung einer einmaligen Behandlung mit 4 mg des Präparates: Die volle Wirkung war am 11. Tag nach der Behandlung eingetreten und betrug nach statistischer Berechnung im Mittel zwischen 72,94 % (am 21. Tag) und 83,62 % (am 11. Tag).
6. Die Quote der vernichteten Parasiten lag nach einmaliger Behandlung mit 4 mg S 1752 nur um 9 % niedriger als nach zehnmaliger Behandlung Trichlorphon (Neguvon Bayer) in einer Gesamtdosis von 30 mg.

7. Schon am 2. Tag nach einmaliger Applikation von S 1752 waren mehr als 40 % der Parasiten sichtbar geschädigt. Von den zunächst anscheinend intakten Trichinellen, deren Zehl bis zum 7. Tag nach der Behandlung annähernd gleich blieb, wurde ein erheblicher Prozentsatz noch zwischen dem 7. und 11. Tag abgetötet und resorbiert.
8. Die Resorption der geschädigten bzw. abgetöteten Parasiten setzte in vollem Umfang erst am 4. Tag nach der Behandlung ein und war am 15. Tag im wesentlichen abgeschlossen.

D. L I T E R A T U R A N G A B E N

- 1) AUGUSTINE, D.L. Precipitin and Skin tests as aids in
diagnosing trichinosis.
Parasitology 1932, 24: 60-86
- 2) BEHRENZ, W. Biologische Bestimmung des Wirkstoffgehaltes im
Fleisch von Schafen und Rindern zu verschiedenen
Zeiten nach peroraler Behandlung mit Neguvon.
Arch. f. Lebensmittelkunde 10. Jg. Nr. 3 (1959)
- 3) BERGMANN, R. Über die parasitizide Wirkung des Phosphorsäure-
esters "Asuntol" (Bayer) auf *Trichinella spiralis*
bei experimentell infizierten Mäusen.
Inaug.Diss. Vet.med.Fakultät Gießen 1961
- 4) BLAIR, J.B. Effect of low temperature freezing on the encysted
LANG, O.W. larvae of *Trichinella spiralis*. Studies on muscle
of rats, guinea pigs, and hogs.
J. Infect. Dis. 1934, 55 : 95-104
- 5) BUGGE, G. Über Muskel- und Herztrichinen.
Tierärztl. Rdsch., 175-179 (1941)
- 6) CATRON, L. The incidence of trichinosis in 300 autopsies at
the University Hospital, Ann Arbor Michigan.
Am.J. Hyg. 1940, 32: Sect. D, 12-23
- 7) DENNIG, H. Lehrbuch innerer Krankheiten, 1952, Bd. 1
- 8) DICKEL, G.H. Die Wirkung des Phosphorsäureesters "Neguvon"
(Bayer) unter Praemedication der Antidote "PAM"
(Bayer) und Atropin auf experimentelle Trichinose
bei Mäusen.
Inaug.Diss. Vet.med.Fakultät Gießen 1961
- 9) EICHLER, O. Handbuch der exp. Pharmakologie, Ergänzungswerk
FAHRAH, A. Bd. XV 1963
Cholinesterase and Anticholinesterase Agents
- 10) ERNST, M. Immunität gegen Trichinen.
Inaug.Diss. Med. Fakultät Frankfurt 1957
- 11) EVERETT, L.J. Milk and Tissue Residues Resulting from Backline
or Oral Treatment of Cattle with Bayer 29493-p³²
Chemagro-Report No. 10946, 1963

- 12) EVANS, C.H. jr. Trichinosis in Cleveland. Post-mortem examination of diaphragm and skeletal muscle from 100 consecutive autopsies.
J. Infect. Dis. 1938, 63 : 337-339
- 13) FLURY, F. Beiträge zur Chemie und Toxikologie der Trichinen.
Arch. exper.Path. u. Pharmakol. 73, 154-213, 1913
- 14) GDYNIA, R. Die Wirkung des Phosphonsäureesterpräparates "Neguvon" Bayer unter Praemedikation der Antidote "Toxogonin" Merck und Atropin auf die exp. Trichinose bei Mäusen.
Inaug.Diss. Vet.med. Fak. Gießen 1964
- 15) GELDBACH, H.F. Über den Zeitpunkt der Schädigung der Trichinen durch den Phosphonsäureester Neguvon (Bayer) bei exp. infiz. Mäusen
Inaug.Diss. Vet.med. Fak. Gießen 1961
- 16) GOLDBERG, E. Studies on the intermediary metabolism of Tr.sp.
Exp.Parasit. 6, Nr. 4, 367-382, 1957
- 17) GOULD, E.S. Control of trichinosis by gamma irradiation of pork.
COMBERG, H.J. J.A.M.A. 154, 8, 653-658, 1954
BETHEL, F.H.
- 18) GOULD, E.S. Low temperatures treatment of pork.
KAASA, L.J. Effect of certain low temperature on viability of trichina larvae.
Amer.J.Hyg. 1949, 49: 17-24
- 19) HARTMANN, P. Über den Einfluß von Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen auf die Vermehrungsfähigkeit der Trichinella spiralis.
Inaug.Diss. Med.Fak. Frankfurt 1962
- 20) KEREM, J. Das Schicksal der Trichinellen in den ersten Monaten nach der Einkapselung bei einmal infizierten Mäusen.
Inaug.Diss. Med. Fak. Frankfurt 1962
- 21) KAGAN, J.G. Trichinosis in den Vereinigten Staaten.
Publ.Hlth.Rep. 159-169, 1959
- 22) KOHLER, P.H. Control of Cattle Grubs by Pour-On, Injection and Spray
ROGOFF, M. J. of Economic Entomology, Vol. 55, No. 4, 1962

- 23) KUSCHINSKY, O. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
LÜLLMANN Stuttgart 1964
- 24) LAMINA, J. Die Verbreitung der Tr.sp. bei Mensch und Tier
in der Welt.
Dtsch.Tierärztl. Wschr.9, 268-273, 1961
- 25) LEUCKART, R. Untersuchungen über Tr.sp.
Leipzig und Heidelberg 1866
- 26) LINNEWEH, F. Zur Allergie bei Trichinose.
Dtsch.med. Wschr. 1943
- 27) MANN, H. Vergleichende Untersuchungen über das Kompress-
soriumsverfahren u.d. Künstl. Verdauung zum
Nachweis von Trichinen.
Inaug.Diss. Med. Fak. Frankfurt 1963
- 28) MEILINGER, W. Prüfung eines Phosphonsäureesterpräparates
(S 1752 Bayer) auf seine Wirksamkeit gegenüber
Trichinellen bei der exp. infizierten Maus.
Inaug.Diss. Med. Fak. Frankfurt 1964
- 29) MUMME, C. Zur Klinik der Trichinose.
SUNDERMANN, A. Münch.Med.Wschr. 1942
- 30) OLIVER-GONZALEZ, J. The in vitro action of immune serum on the
Larvae and adults of Tr.sp.
J. infect.Dis. 67, 292-300, 1940
- 31) OLIVER-GONZALEZ, J. Serolog. Studies about States of Development
of Tr.sp.
Seminar on Immunity to Parasitic Helminths III.
Exp. Parasitology 13, 1963
- 32) PETRASCH Die Trichinose-Epidemie in Meschede in Westfalen
GAASE im Herbst 1950.
Ärztl. Wschr. 7, 296, 1952
- 33) PIEKARSKI, G. Lehrbuch der Parasitologie.
362-375, 1954
- 34) ROBBINS, W.E. Der Stoffwechsel von p³² markiertem Bayer L 13/59
HOPKINS, Th.L. bei einer Kuh.
EDDY, G.W. J. of Economic Entomology Vol. 49, Nr. 6

- 35) ROSENBERGER, G. Die Anwendung des Phosphorsäureesterpräparates
Neguvon-Bayer gegen die Ektoparasiten des Rindes.
Vet.-med.-Nachr. Heft 4, 1957
- 36) Rosenberger, G. Ein neuer Weg der Dasselbekämpfung - erfolgreiche
Behandlung der Rinder gegen die Wanderlarven.
Dtsch.Tierärztl. Wschr. 64, Nr. 19, 1957
- 37) SCHABLITZKI, H. Die Wirkung des Phosphorsäureesters "Neguvon"
(Bayer) auf *Trichinella spiralis* im Darm- und
Wanderstadium bei experimentell infizierten Mäusen.
Inaug.Diss. Vet.med. Fak. München 1961
- 38) SCHOOP, G. Gibt es latenten Trichinenbefall unter der
deutschen Bevölkerung?
Mh.f.Tierheilkde. 7, 12, 269-275, 1955
- 39) SCHOOP, G. Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Trichinose.
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 7, 78, 1958
- 40) SCHOOP, G. Der Fuchs als Verbreiter der Trichinosis.
SCHADE, M. Dtsch.Tierärztl. Wschr.Nr.35, 553-561, 1939
- 41) SCHOOP, G. Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf *Tr.sp.*
LAMINA, J. in exp. infiz. Mäusen.
Mh.Tierheilkde. 11, 167-171, 1959
- 42) SCHOOP, G. Die Rolle des Fuchses in der Epidemiologie der
LAMINA, J. Trichinosis.
Dtsch.med.Wschr. 87, 7, 335-339, 1962
- 43) SCHOOP, G. Die Wirkung von Thiabendazol auf die versch.
LAMINA, J. Entwicklungsstadien einer exp. Mäusetrichinose.
Tierärztl. Wschr. 79, 2, 34-37, 1966
- 44) SCHWONZEN, Th. Über Serumeiweißveränderungen bei Trichinose.
Klin.Wschr. 35/36, 612-615, 1951
- 45) SMYTH, J.D. Introduction to Animal Parasitology, 1962
- 46) THORSON, R.E. Physiologie der Immunität gegenüber Wurminf.
Seminar on Immunity to Parasitic Helminths II
Exp. Parasitology 13, 1963
- 47) VARGES, W. Abtöten von Trichinen durch Kälteeinwirkung.
Mh.Vet.med. 152, 1955

- 48) VIRCHOW, R. Darstellung der Lehre von den Trichinen.
Nachschrift - Virchows Arch. f.path. Anat. 1864,
29 : 608-609
- 49) WIGAND, R. Über die Trichinosebekämpfung in den USA.
Med.Klin. 50, 257, 1955
- 50) WILLIAMS, H.U. The frequency of trichinosis in the United States.
J. Med.Res. 1901, 6 : 64-83
- 51) WRIGHT, W.H. Control of trichinosis by refrigeration of pork.
J.A.M.A. 155, 16, 1934-1937, 1954
- 52) WUNDERLICH, G. Die Wirkung von Piperazin auf die versch. Ent-
wicklungsstadien der Tr.sp. bei exp. inf. Mäusen.
Inaug.Diss. Med.Fak. Frankfurt 1962

LEBENS LAUF

Am 2. Oktober 1940 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Ernst Rosenberger und der Ärztin Dr. med. Emilie Rosenberger in Dresden geboren. Dort besuchte ich ab Herbst 1946 die erste Klasse der Grundschule. Im September 1947 flüchtete ich mit meiner Mutter - mein Vater befand sich bis 1948 in britischer Kriegsgefangenschaft - nach Frankfurt am Main, der Heimatstadt meines Vaters.

Hier besuchte ich zunächst weiter die Grundschule, ab Ostern 1951 das altsprachliche Heinrich-von-Gagern-Gymnasium, wo ich im März 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1960 begann ich mein Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 17. März 1961, die ärztliche Vorprüfung am 11. Oktober 1962. Auch während der klinischen Semester studierte ich in Frankfurt am Main, im Sommersemester 1963 in Freiburg i. Br. Die ärztliche Prüfung legte ich am 25. Februar 1966 in Frankfurt am Main ab.

Frankfurt am Main, im März 1966

Klaus Rosenberger

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Vorklinisches Studium (Frankfurt am Main)

Anatomie:

Prof. Starck, Prof. Frick, Prof. Ortmann

Physiologie:

Prof. Wezler

Physiologische Chemie:

Prof. Heinz

Chemie:

Prof. Royen, Prof. Wieland

Physik:

Prof. Müser

Zoologie:

Prof. Giersberg

Botanik:

Prof. Halbsguth

Klinisches Studium (Frankfurt und Freiburg)

Pathologie:

Prof. Rotter, Prof. Lapp, Prof. Zimmermann, Prof. Kahlau
Prof. Büchner, Prof. Noetzel, Prof. Könn

Pharmakologie:

Prof. Holtz, Prof. Hahn, Priv. Doz. Giertz

Hygiene:

Prof. Herzberg, Prof. Haas

Gesundheitsfürsorge und Sozialhygiene:

Prof. Betke, Medizinalrat Dr. Schmith

Zoonosen und Parasitologie:

Prof. Schoop

Gerichtliche und Versicherungsmedizin, ärztl. Berufskunde:

Prof. Gerchow, Prof. Grüner

Topographische Anatomie:

Prof. Starck, Prof. Frick

Geschichte der Medizin:

Prof. Artelt

Innere Medizin und klinische Chemie:

Prof. Hoff, Prof. Frey, Prof. Martin, Prof. Jürgens,
Prof. Radenbach, Prof. Altmann
Prof. Heilmeyer, Prof. Sarre

Chirurgie:

Prof. Geißendörfer, Prof. Ungeheuer, Priv. Doz. Kootz
Prof. Krauß

Orthopädie:

Prof. Bätzner, Prof. Schoberth

Gynäkologie und Geburtshilfe:

Prof. Käser, Prof. Heller, Prof. Schwenzer, Priv. Doz. Brehm

Kinderheilkunde:

Prof. Weiße, Prof. Hövels

Haut- und Geschlechtskrankheiten:

Prof. Herrmann, Prof. Landes, Prof. Leonhardi

Augenkrankheiten:

Prof. Thiel, Prof. Otto, Prof. Lieb

Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten:

Prof. Mittermaier, Prof. Roßberg

Psychiatrie und Neurologie:

Prof. Zutt, Prof. Kulenkampff, Prof. Degkwitz, Prof. Duus

Zahnheilkunde:

Prof. v. Reckow

Naturheilkunde:

Prof. Amelung, Prof. Pirlet

Medizinische Strahlenkunde:

Prof. Rajewski, Prof. Strnad, Prof. Hellriegel

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Intensität und Dauer der Wirkung des Phosphorsäureesters S 1752 Bayer auf frisch eingekapselte Trichinen bei experimentell infizierten Mäusen" im Zoonoseninstitut der Universität Frankfurt unter Leitung von Herrn Prof. Schoop mit Unterstützung durch Herrn Dr. Lamina und des Dipl. Mathematikers des Paul-Ehrlich-Institutes, Herrn Saintsche, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, im März 1966

Klaus Rosenberger

